

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

1941

THÈSE

N° 235

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

DUBOIS-PERTUY (Germaine)

Née à Paris, le 8 Juillet 1911

CONTRIBUTION A
L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE
DU
PEMPHIGUS VÉGÉTANT

Président de thèse : M. LOEPER, Professeur

ANGERS
L'IMPRIMERIE DE L'ANJOU
21, BOULEVARD GASTON-DUMESNIL, 21

—
1939

ANNÉE 1939

N°

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
DUBOIS-PERTUY (Germaine)

Née à Paris, le 8 Juillet 1911

CONTRIBUTION A
L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE
DU
PEMPHIGUS VÉGÉTANT

Président de thèse : M. LOEPER, Professeur

ANGERS
L'IMPRIMERIE DE L'ANJOU
21, BOULEVARD GASTON-DUMESNIL, 21

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphi-	
litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENCRMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	MOCQUOT.
pédie	
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMATPE.
Clinique propédeutique.....	PIERRE DUVAL.
Clinique de la Tuberculose.....	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	TROISIER.
dulte	
Clinique cardiologique	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Assistance Médico-Sociale.....	CLOVIS VINCENT.
	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire.....	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale..	AMELINE.
Pathologie médicale....	BARIETY.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.
Hydrologie.....	BESANÇON JUSTIN.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Histologie.....	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Pathologie médicale....	COSTE.
Physique.....	DOGNON.
rologie.....	FEY.
Pathologie chirurgicale..	FUNCK.
Parasitologie.....	GALLIARD.
Bactériologie.....	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale..	DE GAUDART D'ALLAINES.
Physiologie.....	GAYET.
Pathologie médicale.....	DE GENNES.
istologie.....	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
O-rhino-laryngologie.....	HALPHEN.
Anatomie pathologique..	HUGUENIN.
Hygiène.....	JOANNON.
Obstétrique.....	LACOMME.

MM.

Obstétrique.....	LANTUÉJOUL.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Parasitologie.....	LAVIER.
Pathologie médicale....	LELONG.
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale..	LEVEUF.
Pharmacologie.....	Mlle J. LEVY.
Neurologie et Psychiatrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie chirurgicale..	MÉNÉGAUX.
Pathologie médicale.....	MOLLARET.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale..	MOULONGUET.
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Pathologie chirurgicale..	PETIT-LUTA II L.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Ophtalmologie.....	RENARD.
Physiologie.....	RICHET.
Pathologie chirurgicale..	SÈNEQUE.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Obstétrique.....	VIGNES.
Pathologie chirurgicale..	WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale..	ALGLAVE.
Pharmacologie.....	BUSQUET.
Physiologie.....	CHAILLEY-BERT
Obstétrique.....	GUENIOT.
Pathologie chirurgicale..	HEITZ-BOYER.

MM.

Pathologie chirurgicale..	LARDENNOIS.
Obstétrique.....	LE LORIER.
Parasitologie.....	NEVEU-LEMAIRE
Pathologie chirurgicale..	SCHWARTZ.
Obstétrique.....	VAUDESCAL.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale..		
ECALLE			
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MON MARI

LE DOCTEUR PIERRE DUBOIS

Ancien interne de l'Hôtel-Dieu d'Angers

A NOTRE FILS

Gage de ma profonde affection.

A MON FRERE

A MON COUSIN

LE DOCTEUR LOUIS FRANÇOIS

Médecin-Chef des Hôpitaux de Marseille

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LOEPER

Professeur de clinique médicale
Membre de l'Académie de médecine
Médecin de l'Hôpital St-Antoine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Auquel nous adressons l'expression de notre respectueuse gratitude pour avoir bien voulu accepter la présidence du Jury de notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. PERREAU

Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

Ancien chef de clinique à la Faculté.

*Qui nous a proposé le sujet
de cette thèse et nous a aidé
de ses conseils.*

A LA MÉMOIRE DE MONSIEUR LE DOCTEUR TESSON

Professeur de clinique chirurgicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

A LA MÉMOIRE DE MONSIEUR LE DOCTEUR BRAC

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

A LA MÉMOIRE DE MONSIEUR LE DOCTEUR THOUVENIN

Professeur de pathologie externe
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

A LA MÉMOIRE DE MONSIEUR LE DOCTEUR C. MARTIN

Professeur de clinique chirurgicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOQUEL

Professeur honoraire de clinique obstétricale.

Directeur honoraire de l'Ecole de Médecine d'Angers.

Membre correspondant de l'Académie de médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR METZGER

Directeur de l'Ecole de Médecine d'Angers.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAPIN

Directeur honoraire du laboratoire de bactériologie d'Angers.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DENECHAU

Professeur de clinique médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRUCHAUD

Professeur de clinique chirurgicale
Membre correspondant de la Société de chirurgie
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. BARBARY

Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. NEDELEC

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

A MES AUTRES MAITRES

DE L'HOTEL-DIEU D'ANGERS

MONSIEUR LE DOCTEUR C. BIGOT

MONSIEUR LE DOCTEUR TESTARD

MONSIEUR LE DOCTEUR CLOSIER

MONSIEUR LE DOCTEUR R. ROUSSEAU

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A TOUS MES MAITRES

DANS L'ENSEIGNEMENT ET A TOUS CEUX QUI M'ONT GUIDÉE.

*Que chacun trouve ici l'ex-
pression de ma reconnaissance.*

INTRODUCTION

Parmi les dermatoses végétantes Neumann en 1876, avait isolé et bien individualisé une variété de Pemphigus caractérisée :

- par son atteinte presque exclusive des muqueuses au début.

- par son envahissement progressif des téguments qui se couvrent de *végétations* succédant à des *bulles* et prédominant aux plis de flexion.

- par son évolution en poussées, et surtout

- par la gravité de son pronostic presque toujours fatal.

Des essais thérapeutiques récents ont cherché à modifier cette évolution. L'arsenic, les sulfamides et les dérivés sulfonés de l'urée ont été employés à cette occasion avec plus ou moins de succès.

L'un d'eux, très connu en Allemagne où il est employé depuis longtemps au traitement des trypanosomiasés et qui appartient à la dernière série, semble avoir donné quelques résultats heureux.

Ce produit utilisé jusqu'ici avec succès, presque uniquement dans la thérapeutique exotique, a été

préconisé dans le traitement des formes graves de Pemphigus. Il retiendra tout spécialement notre attention, et nous étudierons son mode d'action et ses modalités d'application à la faveur d'observations récemment écrites.

Après avoir rappelé rapidement les signes cliniques essentiels du pemphigus végétant, nous étudierons les différentes thérapeutiques mises en œuvre pour le combattre et tout spécialement ce carbamide benzo-sulfoné avec les résultats obtenus.

PEMPHIGUS VEGETANT

I. — CLINIQUE

Étiologie générale.

C'est une affection de l'âge adulte (40 à 60 ans) qui semble atteindre les deux sexes avec une fréquence égale.

Chez la femme, Chatellier signale la coïncidence de cette affection avec la disparition définitive des règles.

Le Début.

Le début de cette affection est souvent méconnu car les premières manifestations se font sur les muqueuses de la bouche et on pense à une stomatite. C'est une éruption *bulleuse* plus ou moins intense des muqueuses qui peut être très discrète ou bien au contraire envahir la langue et la face interne des joues, entraînant une douleur très vive et de la dysphagie. Toutes les muqueuses peuvent être envahies et être également le siège d'une éruption semblable qui, sur la muqueuse génitale, devient l'origine d'un prurit génito-anal très pénible.

Rarement, on peut voir aussi l'éruption atteindre la peau dès le début et se localiser aux plis de flexion : aisselles, aînes et sillons latéraux des ongles.

C'est seulement en un ou plusieurs mois que la maladie atteint sa période d'état, elle prend alors une évolution bien particulière, associant les deux processus bulleux et végétant.

Les bulles.

L'éruption bulleuse procède par *poussées successives* en laissant après elle quelques reliquats sous forme de taches pigmentées. Elle est disséminée sur tout le corps mais prédomine nettement : au tronc et dans les plis : aisselles, aînes, ombilic, sillons rétro-auriculaires. Les bulles récentes sont intactes, bien tendues; elles surviennent sur peau saine et non sur un placard érythémateux. En vieillissant, elles se dessèchent sous forme de croûtes et laissent à leur suite des macules brunâtres. Au fur et à mesure que la maladie évolue, les bulles vont avoir une évolution toute différente : au lieu d'être tendues, elles deviennent rapidement flasques et aplaties, elles se rompent laissant écouler un liquide louche, et laissent à leur suite une surface excoriée à vif, suintante, et d'où se dégage, surtout aux plis, une odeur fétide, caractéristique.

Les végétations.

Très rapidement, en 4 ou 5 jours, ces surfaces à vif se recouvrent de *saillies papillomateuses* ou de sur-

faces croûteuses syphiloïdes, présentant toujours sur leur bord périphérique, des soulèvements bulleux caractéristiques. Dans les régions où la peau est soumise à la macération, les bulles sont plus nombreuses et la transformation papillomateuse se fait avec exubérance, amenant bientôt le malade au stade végétant confirmé.

La réunion de toutes les productions papillomateuses finit par former dans les plis, mais surtout aux aisselles et aux plis inguinaux, d'énormes *végétations*, épaisses de plus d'un centimètre, ayant l'aspect d'un chou-fleur, et divisées en plusieurs masses par de profonds sillons. De couleur rouge livide, de consistance ferme, elles débordent largement le fond des plis et sont plus hautes au centre qu'à la périphérie. Elles sécrètent un liquide puriforme et fétide, expliquant l'odeur nauséabonde qui se dégage des plis.

Les sièges prédominants de ces placards végétants sont : le pourtour des lèvres, la région ano-génitale, le cuir chevelu et les grands plis de flexion, aisselles et aînes. Il faut également citer la localisation fréquente des végétations aux plis des ongles, formant un périonyxis papillomateux et fongueux (Brocq), et aux régions palmo-plantaires où elles sont plus ridées et kératosiques.

Ces végétations peuvent aussi exister isolées en dehors des plis. Elles sont alors caractérisées par une papule ronde, de 6 à 8 mm. de haut, de couleur brunâtre, cerclée par une collerette épidermique. A un examen approfondi on voit que cette papule n'est pas

lisse mais au contraire irrégulière et suintante, donnant tout à fait l'aspect d'une plaque muqueuse de la peau.

En dehors des territoires malades, la peau, apparemment saine se clive et se décolle sous une simple pression exercée avec le pouce. C'est le signe de Nickolski qui existe aussi dans le pemphigus vulgaire.

Les signes généraux.

En dehors des poussées le malade est en général dans un état assez satisfaisant, sauf à la période terminale quand il s'installe définitivement dans la cachexie.

Au moment des poussées, par contre il ne peut s'alimenter et souffre beaucoup. La fièvre est souvent élevée et l'état général très atteint. Le malade prend l'aspect d'un grand infecté.

Les signes sanguins.

Il faut surtout retenir l'éosinophilie importante qui accompagne cette affection. Elle peut atteindre des pourcentages très élevés 20 à 30 %, surtout au moment des poussées et s'abaisser à un taux presque normal en cas de régression spontanée en thérapeutique.

L'évolution et la durée.

Les placards végétants peuvent guérir en laissant une macule brunâtre, souvent rugueuse; mais d'autres reparaissent.

Le pemphigus végétant évolue en effet par poussées avec des rémissions plus ou moins longues. Après plusieurs poussées, suivies d'accalmies plus ou moins nettes, le malade sombre progressivement dans la cachexie et est emporté à plus ou moins bref délai par une diarrhée incoercible ou une broncho-pneumonie.

La durée totale de cette affection serait pour Brocq de 3 à 7 mois, mais de nombreux auteurs lui accordent une évolution beaucoup plus longue, pouvant même atteindre plusieurs années.

II. — NATURE

Sur la nature du Pemphigus végétant, on en est réduit à des hypothèses qui peuvent se résumer à 3.

1° Le pemphigus végétant serait un syndrome toxique : toxicodermie voisine de l'iodisme, qui peut déterminer des lésions végétantes.

2° Le pemphigus végétant serait primitivement un *Pemphigus vulgaire* qui deviendrait *secondairement végétant* sous l'influence de causes multiples :

Kératisation aux plis.

Surinfection secondaire, etc...

3° Il semble enfin que l'on puisse considérer le pemphigus végétant de Neumann comme ayant une *autonomie clinique*. Quoi qu'il en soit il est nettement individualisé par son évolution spéciale en poussées, et la gravité extrême de son pronostic.

III. — PRONOSTIC

La majorité des auteurs est d'accord pour constater l'*extrême gravité* du pemphigus végétant. Beaucoup d'entre eux admettent même que l'évolution en est toujours fatale. Il est cependant indéniable qu'il y a eu des cas de guérison vraie signalés, mais ils sont à la vérité extrêmement peu nombreux.

IV. — DIAGNOSTIC

Au stade des bulles.

On peut discuter le diagnostic avec celui du pemphigus vulgaire ou de la maladie de Duhring.

En cas de *localisation génitale* on peut penser à une dermatite polymorphe; mais dans tous ces cas l'apparition du processus végétant fait faire le diagnostic.

Au stade des végétations.

On devra éliminer les dermatoses accidentellement et faiblement végétantes :

- herpès végétant;
- tuberculose végétante;
- pyodermite végétante.

Parfois les lésions prennent un aspect syphiloïde. Ce qui fera reconnaître le pemphigus de Neumann c'est la coexistence sur la surface cutanée de bulles

en activité; souvent existe une collerette bulleuse à la périphérie des placards.

Il sera parfois difficile de distinguer le pemphigus vrai et les dermatites polymorphes à forme végétante : la limitation habituelle et la discrétion relative du processus végétant (pieds, aines, aisselles); le polymorphisme éruptif; l'état général satisfaisant en seraient les caractères distinctifs. Mais dans certains cas les grands plis restent indemnes et l'examen hématologique révèle une forte éosinophilie (Lacassagne, réunion dermatologique, Lyon, 1929). Peut-être s'agit-il de formes de passages entre dermatite polymorphe et pemphigus végétant, suivant l'opinion de Pautrier.

On a d'ailleurs décrit au pemphigus végétant une forme dite bénigne : il y a coexistence des lésions végétantes et d'éruption érythémato-bulbeuse; atteinte légère ou nulle des grands plis, de la bouche; bon état général; l'évolution s'en fait par poussées distinctes; et la guérison survient après un temps variable. Certains auteurs ont rattaché de telles formes bénignes à la maladie de Duhring.

TRAITEMENT

L'extrême gravité du pemphigus végétant a suscité des tentatives thérapeutiques multiples : traitement local et traitement général.

— Localement on préconise comme dans les pemphigus vulgaires les applications de solution de tannin, de violet de gentiane ou de solution de Ziehl, de bleu de méthylène, de mercurochrome.

Contre les végétations on a pu utiliser la radiothérapie et même recourir à la destruction par thermocautère et curetage.

— Parmi les traitements généraux les injections de peptone et l'autohémothérapie ont pu coïncider avec des améliorations passagères.

— C'est la médication chimique qui seule semble donner actuellement quelque espoir d'améliorer le pronostic presque toujours fatal de cette dermatose : les derniers en date sont les arsénicaux, les sulfamides, et un carbamide benzo-sulfoné : c'est ce dernier que nous étudierons spécialement.

- Chacun d'entre eux a pu donner des résultats très encourageants et permettre même de parler de guérison.

Mais l'évolution par poussées et la fréquence des récidives doivent rendre très prudent dans l'interprétation de ces résultats et ne faire admettre une guérison définitive qu'après une longue observation et avec quelques réserves sur la possibilité d'une évolution ultérieure.

Sels arsenicaux.

On emploie soit les arsenicaux trivalents sous forme de novarsenobenzol, soit les arsenicaux pentavalents sous forme d'acétylarsan.

Deux observations semblent à ce sujet particulièrement intéressantes :

Sézary et Mauric publièrent, à la Société de Dermatologie et Syphiligraphie le 14-1-1932, un cas de pemphigus végétant vrai de Neumann et leurs tentatives thérapeutiques. La vaccinothérapie était restée inefficace, la radiothérapie locale avait entraîné une augmentation des végétations. Mais les injections de 914 faisaient disparaître les poussées bulleuses, tandis que persistaient les végétations; ces végétations elles-mêmes diminuaient et disparaissaient à la suite d'un traitement par l'Acétylarsan. En 1933, puis en 1938, aucune poussée nouvelle n'était survenue. Cette absence de récurrence après plusieurs années permet de considérer qu'il s'agit d'un des cas trop exceptionnels de guérison de pemphigus végétant et doit être attribuée surtout à l'arsenic pentavalent.

Civatte et Tzank (Société Belge de Dermatologie, octobre 1937) avaient sur un cas de pemphigus végé-

tant essayé sans succès le traitement par le Moranyl. Le novarsenobenzol avait dû être interrompu du fait de l'intolérance du sujet. Par contre, à la suite de 12 injections d'acétylarsan, les poussées bulleuses et les végétations avaient disparu. Ces injections d'acétylarsan avaient déterminé une érythrodermie, et l'on put se demander si la guérison devait être attribuée à l'érythrodermie ou à l'acétylarsan lui-même.

En réalité il ne s'agissait que d'une rémission temporaire et quelques mois après, une récurrence survenait sur laquelle la thérapeutique restait inefficace (Société de Dermatologie et Syphiligraphie, 12-5-1938).

Sulfamides.

On sait les remarquables résultats que donne le traitement par les sulfamides dans les infections streptococciques. Welsh et d'autres auteurs ayant dans certains cas de pemphigus isolé un streptocoque, il semblait très légitime de préconiser les sulfamides dans une affection aussi rebelle à toute thérapeutique que le pemphigus végétant.

Parmi les publications nous ne retiendrons guère les travaux américains. Les deux cas favorables, publiés par Rayner Caro (Archives of Dermatology and syphilology, février 1938) semblent comme la plupart des observations étrangères concerner des pemphigus vulgaires.

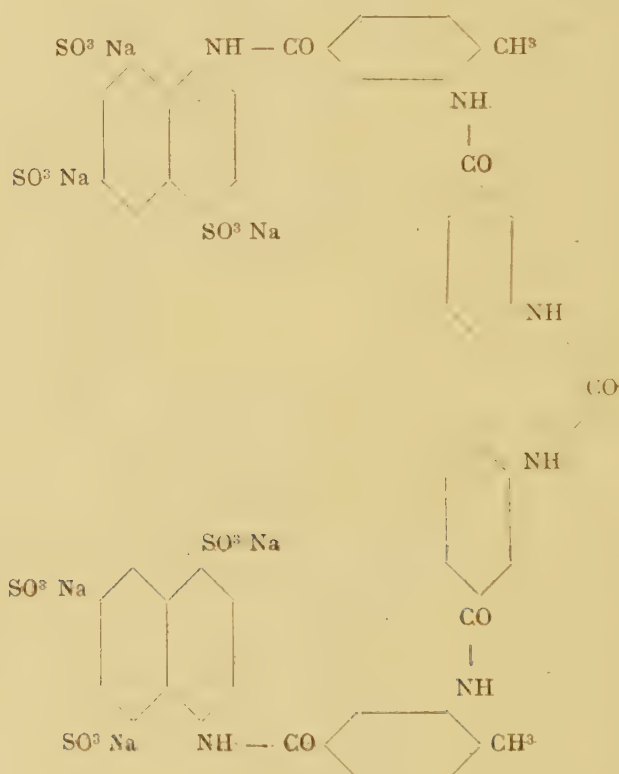
Dans l'observation de Nicolas, Rousset et Lavabre, il s'agit d'un pemphigus végétant vrai chez un malade atteint de cyanose congénitale.

Sept injections de bleu de trypan étaient restées absolument inefficaces. Les auteurs utilisèrent ensuite les sulfamides sous forme de septazine à dose forte et prolongée : 6 comprimés par jour pendant 3 mois avec de petites interruptions; ils y associèrent localement des pansements à la solution de tanin.

Les résultats obtenus par ce traitement sulfamidé furent remarquables et Nicolas et ses collaborateurs pouvaient publier à un an d'intervalle la stabilisation, l'amélioration importante et enfin la guérison de ce pemphigus végétant.

L'Acétylarsan, les sulfamides ont donc à leur actif quelques cas exceptionnels de guérison de la maladie de Neumann. L'inconstance de leur action, la fréquence des récidives après une amélioration première ont fait recourir à une médication chimique qui avait donné des résultats remarquables contre les trypanosomiasés et contre certains cas de dermatoses bulleuses. C'est cette médication que nous étudierons particulièrement.

Composé chimique bien défini, c'est l'urée symétrique du méta-amino-benzoyl — métamino paraméthyl benzoyl — 1 — naphtylamino 4-6-8 trisulfonate de sodium.



Il a été étudié au point de vue biologique, en 1920 par Mayer et Zeiss. Sa formule a été reconstituée par E. Fourneau et ses élèves en 1924 (1).

(1) Germanine 205 Bayer; Moranyl 309 Fourneau.

La toxicité de ce corps et son action ont été précisées expérimentalement dans les thèses de Mlle Prieur et de J. Valenza : Pour une souris de 20 grammes la dose sûrement mortelle est de 0 gr. 015, injectée par voie veineuse en 6 jours. La dose de 0 gr. 01, du point de vue expérimental pour la souris, semble être la dose limite.

De nombreux travaux ont montré son action curative et préventive contre les trypanosomiasis expérimentales de la souris et du chat. (Ce corps est véhiculé dans l'organisme par voie sanguine et il est éliminé, non dissocié, principalement par le rein. Cette élimination est très lente).

Chez l'homme de nombreuses publications ont relaté les résultats remarquables obtenus par son emploi dans le traitement et la prévention de la maladie du sommeil, depuis les premiers travaux de Muhlens et Meunck (Munch. Med. Woch., nov. 1921).

Nous n'y reviendrons pas et nous limiterons à son emploi dans la thérapeutique du pemphigus.

Posologie.

Le carbamide benzo sufoné est employé par voie intraveineuse; la voie intramusculaire peut être utilisée quand l'état des téguments empêche l'injection veineuse (Pautrier).

Les premières doses seront de 0 gr. 30 à 0 gr. 50; les injections seront répétées en élevant graduellement la dose jusqu'à 1 gramme. On fera une injection tous

ies deux jours ou deux fois par semaine. La dose totale par série sera de 4 à 6 grammes.

Incidents.

Les incidents, voire les accidents ne sont pas rares au cours du traitement.

Ils sont de deux ordres : rénaux, généraux.

Rénaux : Nous avons vu que ce corps s'élimine par les reins.

Les doses élevées exercent une action hémolytique et toxique.

Après les 3^e et 4^e piqûres on observe presque constamment en même temps qu'une élévation thermique parfois importante, une albuminurie pouvant atteindre un taux élevé. La présence de cylindres granuleux et de cellules épithéliales confirme cette atteinte rénale. Des hématuries ont été notées plus rarement.

Les troubles généraux consistent surtout en un état de lassitude assez prononcée. La température, qui au cours de la maladie se maintient aux alentours de 38° avec des rémissions matinales de 0 5 s'élève au cours du traitement à 39°-40° et devient oscillante. Enfin on peut observer des accidents cutanés : parfois, au début du traitement de nouvelles éclosions bulleuses ; mais surtout des lésions toxiques : érythèmes fugaces, ou même une véritable érythrodermie.

La fragilité des malades atteints de pemphigus grave oblige donc à utiliser le produit avec prudence. Il est essentiel avant de l'entreprendre de vérifier l'intégrité de la fonction rénale.

Ces accidents doivent-ils faire interrompre le traitement ? Pour certains auteurs (Mayer, Klein, Urbach), l'apparition des accidents rénaux n'est pas une contre-indication à poursuivre les injections, chez les sujets à reins sains antérieurement. Les autres incidents : fièvre, érythèmes, n'imposent pas non plus l'arrêt de la médication.

Urbach, Pautrier défendent même l'opinion que, pour obtenir un résultat, il faut donner 4 gr. du médicament et aller jusqu'aux doses toxiques, c'est-à-dire jusqu'à la néphrite et l'exanthème.

Dans le mécanisme de la guérison ils attachent la plus grande importance à la production d'une haute température et d'un début d'érythrodermie. « Une érythrodermie déclanche en effet, une série de phénomènes que nous ne pouvons que soupçonner, elle modifie complètement le comportement physiologique de la peau ». C'est par ce processus que pourraient s'expliquer certains résultats heureux.

Cependant la fréquence de ces incidents et leur gravité chez ces malades fragiles implique la nécessité d'étudier le fonctionnement rénal avant d'entreprendre la thérapeutique, de surveiller chaque jour les urines, la température, l'état actuel de la peau tant que durent les injections du produit.

Résultats.

Quels sont les résultats de ce traitement ?

Dans les cas favorables, l'amélioration survient

très rapidement en une quinzaine de jours : les lésions végétantes s'affaissent et se dessèchent et souvent les végétations génitales sont les plus rapidement guéries. Les poussées bulleuses qui ne cèdent pas toujours aussi vite à la thérapeutique se dessèchent ensuite et disparaissent. Sur les zones cutanées atteintes précédemment de pemphigus végétant persiste souvent une très forte pigmentation.

Parallèlement à ces modifications cutanées, les signes sanguins se modifient, l'éosinophilie sanguine qui atteignait souvent 20 % redevient normale et cette disparition de l'éosinophilie peut être très précoce et a été notée dès les premiers jours du traitement.

Quant au pourcentage d'améliorations et de guérisons que permet d'obtenir l'injection de ce produit, il est impossible de l'établir d'une façon valable, en raison de la rareté de ces formes graves de pemphigus. Nous nous contenterons donc d'en rapporter les quelques cas que nous avons pu relever dans la littérature médicale.

En 1931, Veiel publia les premiers résultats du traitement du pemphigus par la Germanine; il faisait tous les deux jours une injection intraveineuse, en commençant par la dose de 0 gr. 50, puis 0.80, puis 1 gramme, répété 2 ou 3 fois et plus. Déjà il notait quelques incidents : ascension thermique à 39° et 40° après la 3^e ou 4^e injection, érythème toxique. Mais sur 4 cas ainsi traités 3 guérirent qui dataient de plus de deux ans.

Depuis cette première publication, de nombreuses observations ont été rapportées avec de telles guérisons thérapeutiques.

La plupart des travaux de langue allemande concernent d'ailleurs soit des pemphigus vulgaires soit des dermaties herpétiformes de Duhring : Muhlpfordt, Fejer, Gieseln, Berggreen, Urbach, Bohndted, etc...

Des guérisons de pemphigus foliacé ont été mentionnées par Veiel, Lombardo, Von Kennel. Chez une malade de Pautrier et Mlle Ullmo, l'amélioration ne fut que passagère; une rechute du pemphigus foliacé entraîna la mort quelques mois après.

Quant au pemphigus végétant son extrême rareté limite considérablement la statistique des résultats favorables.

Guérisons.

— BOHNSTEDT : 1 cas de guérison.

— URBACH : sur deux cas, 1 mort; 1 notablement amélioré, récidive après un délai prolongé, et guéri par reprise du traitement.

— GRIPPAIN : 1 cas de guérison par 5 injections de 1 gr. de Germanine.

— LOMBARDO : sur 5 cas traités, une guérison.

— ALONSO : 1 cas de guérison par 8 injections de Germanine.

Nous transcrivons les deux belles observations publiées par Yves BUREAU et par PAUTRIER et Mlle ULLMO.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Docteur Y. BUREAU. — *Gazette Méd. de Nantes*, mars 1936.

Mlle B..., 56 ans, femme de ménage, nous est adressée le 20 septembre 1934 pour des lésions ulcéro-végétantes de la bouche et des régions génitales.

La maladie a débuté vers le mois de mai 1934, par des lésions anales qui ont été prises pour de banaux hémorroïdes. Presque en même temps des bulles sanguinolentes sont apparues au niveau de la lèvre inférieure. Ces bulles à tendances extensives ont gagné toute la muqueuse buccale, le palais, les gencives. Ces phlyctènes avaient une durée éphémère, et étaient rapidement remplacées par des ulcérations, sanieuses et fétides. Croyant à une origine dentaire, sa dentition étant en très mauvais état, Mlle B... va consulter un dentiste qui lui enlève toutes ses dents (13) sans aucune amélioration des lésions.

Parallèlement au développement de ces manifestations buccales, des bulles et des ulcérations végétantes se multiplient au niveau de l'anus et gagnent la vulve. L'état général s'altère, la malade a perdu 4 ou 5 kilogrammes en 3 mois. Elle a de la fièvre. C'est alors que son dentiste lui conseille de venir nous consulter.

A notre premier examen, le 20 septembre, nous nous trouvons en face d'une femme menue, amaigrie, de teint jaunâtre et déjà cachectique.

On constate :

1° *Au niveau de la cavité buccale*, de nombreuses ulcérations très superficielles, recouvertes d'un enduit opalin sur la face muqueuse des lèvres et de croûtes impétigineuses sur la face cutanée.

Au niveau des commissures labiales, on trouve une ulcération blanchâtre ressemblant à la perlèche ou à des plaques muqueuses.

Sur la langue, on trouve un semis d'ulcérations, certaines polycycliques et comme herpétiques.

Il n'y a aucune réaction ganglionnaire.

Il n'existe aucune lésion sur la peau du visage, rien au pourtour du nez.

Les yeux sont atteints d'un peu de conjonctivite.

2° *Au niveau de la vulve et de l'anus*, on constate de volumineuses végétations condylomateuses, leur surface est érosive et l'aspect est absolument celui des plaques muqueuses hypertrophiques. Il n'existe, par contre, aucune trace de processus bulleux à ce niveau.

L'examen général ne montre absolument aucun trouble, en dehors d'un amaigrissement extrême. Il n'existe aucune adénopathie, dans aucune région. La rate n'est pas perceptible.

La température de la malade s'élève à 39°.

Nous lui conseillons d'entrer à l'Hôtel-Dieu pour y pratiquer un certain nombre d'examens.

La Réaction de Wassermann dans le sang est franchement négative.

L'examen hématologique donne les résultats suivants:

Polynucléaires	{	neutrophiles : 47 %
		éosinophiles : 15 %
Mononucléaires	{	grands : 8 %
		moyens : 30 %

Une *Biopsie* pratiquée au niveau d'une végétation périanale montre des lésions typiques de Pemphigus végétant.

Les examens de laboratoire et surtout la biopsie, permettent donc d'affirmer le diagnostic de maladie de Neumann.

L'évolution va alors être extraordinairement rapide.

Le 1^{er} octobre 1934, le tégument, jusque là indemne, s'est recouvert d'une éruption qui siège principalement sur la poitrine, le bras droit, le cou, la région sus-pubienne. Cette éruption est d'abord franchement papuleuse, ressemblant à une éruption de syphilides secondaires, mais, dès le lendemain, les papules se soulèvent en *vésicules claires qui contiennent 75 à 80 % d'éosinophiles*.

Certains éléments sont pustuleux.

La température reste élevée à 39°. Une Hémoculture pratiquée reste négative.

Le 3 octobre la malade présente en plus des lésions précédentes, un panaris de l'index de la main droite et une périonyxis staphylocoque de l'annulaire.

La culture des bulles montre du staphylocoque doré à l'état de pureté. Des lésions papillomateuses et suintantes apparaissent au niveau de l'ombilic et des aisselles.

Le 11 octobre toutes les lésions qui étaient bulleuses il y a quelques jours, commencent à former des masses papillomateuses et végétantes. Des lésions bulleuses apparaissent sur les fesses et au pourtour de l'index.

L'éosinophilie sanguine oscille autour de 10 %. La mononucléose est toujours forte (45 à 50 %).

Le 26 octobre la malade présente une violente poussée bulleuse, au niveau de la muqueuse bucco pharyngée. Toute la langue est le siège d'ulcérations recouvertes d'un enduit blanchâtre et adhérent, sans qu'en un point la muqueuse ne soit le siège de véritables végétations. Des

ulcérations, du même aspect siègent sur la luvette. Toute la muqueuse, là où elle n'est pas ulcérée, est d'une coloration rouge vif et atrocement douloureuse. Les lèvres sont boursoufflées et tuméfiées. L'haleine est fétide.

L'aspect est repoussant et la malade peut très difficilement s'alimenter et absorber quelques liquides. Sur le corps, les lésions sont à peu près semblables. Dans certains endroits, comme sur l'épaule droite, les lésions sont recouvertes de croûtes ostréacées et ont l'aspect de rupia syphilitiques.

Les régions ganglionnaires sont le siège de micro-polyadénopathies.

Le foie est normal et la rate également.

La température est en plateau à 39°.

Le pouls à 108.

En face de cet état précaire, on injecte par voie intraveineuse 0,15 de 914.

Le 29 octobre la malade présente de la tête au pied un érythème morbiliforme ayant absolument l'aspect des érythèmes biotropiques. En même temps apparaît un œdème considérable des jambes et du pubis.

Les urines baissent de quantité et contiennent un peu d'albumine (0,25).

Le 13 novembre les lésions érythémateuses ont à peu près disparu, par contre, une poussée bulleuse nouvelle s'est produite : on trouve de nouvelles bulles sur l'ombilic, les flancs, la nuque, les aisselles, le pli du coude, les aines.

Les lésions sont à la fois bulleuses, végétantes et pigmentées, d'une coloration brunâtre rappelant celle de l'Acanthosis nigricans.

L'état général est un peu meilleur, mais il persiste un œdème bilatéral des jambes et la diurèse est médiocre.

Les urines ne contiennent cependant pas d'albuminurie. Le chiffre de l'éosinophilie sanguine avoisine 20 %.

On décide d'essayer le *Moranyl*.

Une injection intramusculaire de 0,25 de Moranyl est pratiquée ce jour. Les urines sont examinées chaque jour; le 14, le 15, et le 16, pas d'albumine.

Le 17 novembre les urines contiennent 0,25 d'albumine par litre, l'état de la peau est inchangée, l'œdème des jambes augmente. On injecte cependant 0,25 de Moranyl. L'albumine et l'œdème n'augmentent d'ailleurs pas.

Le 23 novembre il semble qu'une amélioration se dessine. La température tend à baisser. L'éosinophilie sanguine semble augmenter le soir de l'injection de Moranyl.

Le 30 novembre, 0,50 de Moranyl, bien supporté.

Le 30 novembre. A reçu 0,50.

Les lésions rétrocedent avec rapidité, l'état général est meilleur, la malade s'alimente, une abondante diurèse se produit, l'albumine diminue (0,20).

L'éosinophilie sanguine est de 8 à 10 %. Il existe toujours une forte mononucléose, qui atteint même 67%.

Le 5 décembre la malade est transformée, les lésions bulleuses ont disparu, les végétations se dessèchent, la bouche est presque indemne.

Par contre, une pigmentation noirâtre se produit de plus en plus intense au niveau des lésions.

Le 15 décembre l'amélioration continue. 1 gramme de Moranyl.

Le 22 décembre, 1 gramme de Moranyl.

Le 25 décembre, 1 gramme de Moranyl.

A cette date, à peine 5 semaines après la première injection de Moranyl les lésions cutanées sont complètement guéries. Leur place est seulement marquée par une pigmentation brun foncé, presque noire, d'aspect réticulé.

La malade présente encore des lésions végétantes au niveau du siège, du pourtour de l'anus, de la vulve et de l'ombilic. Elle est encore très amaigrie.

Les urines sont très albumineuses : 1 gr., 1 gr. 50, 1 gr. 75 même par litre, aussi juge-t-on à propos d'arrêter le Moranyl.

Le 15 janvier 1935 la malade est méconnaissable. Elle engraisse, elle n'a plus de fièvre, l'éosinophilie est à 5 %.

Les lésions du siège se sont affaïssées et ne suintent presque plus.

Les pigmentations s'atténuent et passent au café au lait.

Par contre, l'albuminurie persiste autour de 1 gramme.

Le 5 février 1935 l'amélioration continue.

Les lésions génito anales sont réduites à quelques plaques.

La convalescence se poursuit lentement mais sûrement; peu à peu l'albumine s'atténue et disparaît.

Le 30 mars 1935 la malade sort de l'Hôpital; elle est pratiquement guérie, mais reste pigmentée.

Depuis un an cette malade est revenue nous voir régulièrement tous les trois mois. Nous l'avons revue le 4 février 1936 en parfait état.

En résumé, il s'agit d'une femme de 56 ans présentant un Pemphigus végétant typique, vérifié histologiquement et dont l'évolution semblait fatale, à brève échéance. Une injection intraveineuse de 0,15 de 914 avait provoqué un érythème biotrope et une poussée d'œdème. La mort semblait prochaine.

Nous avons essayé le Moranyl et nous l'avons continué, malgré l'albuminurie et l'œdème. La malade a ainsi reçu 8 injections de Moranyl. Les 4 premières de 0 gr. 50, les 4 autres de 1 gr. Elle a donc reçu en tout 6 gr. de médicament.

L'amélioration a été instantanée, la guérison rapide.

Une note du Dr Bureau, en mai 1938, confirme la persistance de la guérison depuis trois ans.

OBSERVATION II

M. L.-M. PAUTRIER et Mlle ULLMO. — *Réunion dermatologique de Strasbourg, 10 juillet 1938.*

M. Ru... Isaac, âgé de 48 ans, israélite hongrois, vient se faire hospitaliser le 15 mars 1938 pour une affection bulleuse et végétante, datant de 6 semaines, mais qui, ces derniers jours, a augmenté sensiblement.

Rien de semblable n'a existé dans sa famille, ni parmi ses antécédents, ni parmi ses collatéraux.

Il est lui-même marié, a cinq enfants, et tous sont en parfaite santé, ainsi que sa femme.

Il y a 6 semaines, ce malade a constaté pour la première fois une bulle, située près de l'ombilic, puis quelques autres ont suivi au même endroit. Ces bulles se sont vidées rapidement, mais la surface crénelée qu'elles ont laissée a mis assez longtemps à se cicatriser.

Après quelques poussées de bulles, toujours localisées autour de l'ombilic, le malade a consulté un dermatologiste averti, qui, pensant à un début de pemphigus, lui a prescrit des pansements à la vaseline collargolée.

Très rapidement la dermatose a augmenté, les plis articulaires se sont pris et dès le début de mars le malade nous arrive tout couvert de lésions.

Le maximum des lésions siège dans les deux aisselles qui sont remplies intégralement par de vastes masses végétantes, bourgeonnantes, saillantes d'au moins 3 centimètres sur la peau saine environnante. Ces masses sont humides, de couleur grisâtre sale, et d'une odeur fade et fétide, caractéristique pour qui a déjà soigné des pemphigus végétants. Aucune bulle nette n'est visible, mais les bords des lésions, dans la zone d'extension, sont par endroits polycycliques et festonnés, comme s'ils étaient dus à des bulles rompues et confluentes, ce qui est en réalité le cas.

Un deuxième vaste foyer de lésions est situé en avant de la poitrine, où toute la région sternale est occupée par les mêmes lésions que les aisselles. A cette place cependant, elles sont un peu moins végétantes; on y constate plus nettement aussi deux stades, un premier, de surface cruentée, succédant à une formation bulleuse, un deuxième, *dès* le lendemain, de végétations.

Autour de l'ombilic, les lésions se retrouvent en grand nombre, puis il y a de petits foyers disséminés dans l'aîne droite, sur la cuisse gauche, quelques-unes sur la face, plus particulièrement dans la région de la joue droite et derrière l'oreille droite, un peu derrière l'oreille gauche, et deux placards dans les cheveux, dans la région occipitale.

Tout le haut du dos est également gravement atteint, là les lésions sont aussi importantes sur le devant de la poitrine ou dans les aisselles. Elles débutent à la racine du cou, qui reste libre, pour s'étendre jusqu'à la ceinture, qu'elles ne franchissent pas.

Chose curieuse, les membres inférieurs sont, pour ainsi dire, indemnes de lésions, ainsi que les plis des aines, qui sont en général un des lieux de prédilection du pemphigus végétant.

La bouche ne présente, à l'entrée du malade au service, que peu de chose : de temps en temps une légère gêne à la déglutition, le malade a l'impression d'une peau dans la gorge. Mais pendant son séjour il fait des bulles plus importantes, au cours du traitement, qui guériront avec le reste. Ces bulles sont localisées sur les gencives, sur le voile du palais, sur les faces internes des joues, sur le pharynx et le larynx.

Au moment de son entrée à la clinique, le malade est frictement apyrétique, l'état général est très bon, l'appétit est conservé, il n'a pas encore diminué de poids, bref

nous sommes dans les meilleures conditions pour commencer un traitement actif par le Moranyl.

Dans les urines, ni albumine, ni sucre. Température du matin : 37° à 37°3; du soir 37°5 à 37°8 (rectal).

Le 16 mars 1938, moranyl intraveineux : 0 gr. 5.

Le 18 mars 1938, on fait une irradiation aux rayons X sur les deux aisselles, de 3 H sur 1 millimètre Al. chaque, afin d'essayer d'enrayer la formation des végétations, qui sont très exubérantes.

Comme traitement général, le malade a des applications journalières de vaseline collargolée à 10 %, en grands pansements, alternés avec des applications de Tulle gras Lumière sur les surfaces particulièrement à vif, et avant chaque pansement, un attouchement des plaies et des lésions à la solution de mercurochrome à 2 %.

Dès le 23, soit 2 jours après, on a l'impression que les lésions végétantes des aisselles suintent moins et commencent à s'affaïsser.

Le 22 mars 1938, moranyl intraveineux 1 gramme, et rayons X sur le devant du corps, 2 H sur 1 millimètre Al.

Le 25 mars 1938 : moranyl intraveineux 1 gramme.

Le 26 mars 1938 : rayons X sur le dos, 2 H sur 1 millimètre Al.

Le 24 mars 1938 : moranyl intraveineux 1 gramme.

Le 1° avril 1938 : moranyl intraveineux 1 gramme.

Pendant ces 18 jours de traitement, on constate que les lésions irradiées s'affaïssent remarquablement vite, elles se dessèchent et les végétations fondent à vue d'œil. Mais des bulles continuent à se former, certains placards, petits au début, se sont notablement agrandis par la formation de nouvelles bulles autour, sans aucune tendance à la guérison. L'état général est resté bon, le malade se force à manger malgré les douleurs que lui

occasionne sa bouche. Pas trace d'albumine dans les urines, qui sont vérifiées chaque jour.

Le 2 avril 1938, soit après 4 gr. 5 de moranyl, espacés sur 17 jours, la température monte à 38°3 le matin, 38°5 le soir, et il paraît un léger trouble d'albumine dans les urines.

Le 3 avril 1938, température le matin 38°1, le soir 38°3.

Le 4 avril 1938, température le matin 38°1, le soir 39°5.

On note ce matin-là l'apparition d'un léger érythème sur le haut du corps et sur les bras, non prurigineux, non infiltré, érythème pur. Cette éruption respecte strictement les lésions, elle en épouse étroitement les contours, et ne se trouve partout qu'en peau auparavant saine.

Du 4 avril 1938 au 9 avril 1938, la température continue à osciller entre 38°1 et 38°3 le matin et 39°5 le soir, et ceci malgré quinine, aspirine et pyramidon.

Pendant ces 5 jours, traces d'albumine dans les urines, traces indosables, mais non moins indiscutables.

Le 6 avril 1938, l'éruption a gagné, elle s'étend maintenant sur tout le corps, conservant son aspect primitif.

L'état général est naturellement touché, le malade, non grabataire jusque-là, devant rester couché et ne s'alimentant plus que très peu.

Les 9, 10 et 11 avril 1938, on lui fait intraveineux 2 centimètres cubes, puis 5 centimètres cubes d'hyposulfite de soude, pensant avoir affaire à un début d'érythrodermie due au moranyl.

Brusquement le 10 avril 1938, la température tombe, le matin on constate 38°3, le soir 38°1; le 11 avril : 37°8-38°2; le 12 avril : 37°5-37°8, etc.

Les lésions cutanées qui jusque-là traînaient, s'arrêtent brusquement dans leur évolution, et de jour en jour on les voit se fermer. Il n'y a plus trace de végétations,

plus aucune formation bulleuse, et les surfaces à vif se forment avec une rapidité extraordinaire, telle que le malade quitte le service le 16 avril 1938.

A côté de ces rares cas de guérison durable il faut citer quelques résultats immédiats très encourageants mais qui furent suivis après quelques mois d'une rechute mortelle :

Voigt obtient ainsi une amélioration notable dans un pemphigus végétant datant de 8 ans, mais un an après une récurrence survient, sur laquelle la thérapeutique reste inefficace.

Pautrier et Mlle Ulmo publiaient en 1934 l'observation d'une malade guérie totalement de toute manifestation clinique;

OBSERVATION III.

M. PAUTRIER et Mlle ULLMO. — *Réunion Dermatologique de Strasbourg*, 8 juillet 1934.

• Une vieille demoiselle de 51 ans, Mlle Be..., nous fut adressée le 9 mai 1934 avec le diagnostic d'impétigo généralisé et d'affection buccale sans diagnostic. Elle présentait son admission un pemphigus végétatif typique, avec des localisations aux muqueuses buccales et génitales et des localisations cutanées multiples. Les bras étaient presque indemnes de lésions, sauf le creux des aisselles, ainsi que les membres inférieurs. Par contre, sur le tronc, elle présentait de grands placards déjà végétants, avec de nombreuses bulles à tous les stades. Quelques-unes étaient des bulles fraîches, neuves, à liquide clair, bien tendues, de dimension moyenne, ne

dépassant guère la taille d'une pièce de 1 franc. D'autres avaient leur toit rompu, et en se coagulant le liquide formait de nombreuses croûtes qui parsemaient tout le tégument.

La température lors de l'admission oscillait entre 37° le matin et 37°5, 38° maximum le soir, mais température axillaire. Le pourtour des organes génitaux et de l'anus était, en effet, lors de son admission, dans un tel état de malpropreté, dû aux végétations et aux sécrétions, que nous n'osions faire prendre la température rectale.

Dans les urines, on ne trouve ni sucre, ni albumine.

Comme traitement nous instituons au début : grand bain journalier, vaseline collargolée à 10 % et pilules de quinine-ergotine. Les lésions se détergent, les croûtes tombent pour laisser à nu des surfaces saignantes érodées et permettant ainsi de voir les nouvelles bulles.

Pour la bouche, nous faisons faire des bains de bouche fréquents au bœck, avec une solution faible de permanganate de potasse et des attouchements au bleu de méthylène. La bouche est remplie de débris de muqueuse macérée et blanche, toutes les dents branlent dans la mâchoire et le tout exhale une odeur fétide repoussante. Les lèvres qui présentent également chaque jour de nouvelles bulles sont pansées au tulle gras.

L'état général n'est pas mauvais, bien que la malade, malgré l'appétit existant, ne mange pas beaucoup à cause de l'état de sa bouche. Elle est d'un mutisme effrayant, restant des heures entières sans bouger ni proférer une parole, sauf pour se plaindre de temps en temps.

Le 24 mai l'urine étant toujours sans albumine, nous faisons à la malade une injection de 0 gr. 50 de Moranyl intramusculaire, dans l'impossibilité de trouver une saignée propre. Cette piqûre est bien supportée, non douloureuse.

Le 25 mai pas d'albumine, ni de température.

Le 26 mai traces d'albumine qui persistent pendant 4 jours, soit jusqu'au 29, mais en diminuant, la température étant restée normale.

Le 31 mai, 1 gramme de Germanin intramusculaire. Le soir même la température monte, de 37°3 le matin à 38°9 et l'albumine reparait dans les urines en quantité appréciable, mais non dosable.

A partir de ce moment, l'albumine ne disparaîtra plus des urines jusqu'à la guérison de la malade, parfois à l'état de traces, parfois nettement caractérisée.

La température oscille en longues ondulations de 37°3 à 37°5 le matin, 38°5 le soir, alors qu'avant les piqûres l'écart entre les deux prises ne dépassait pas le 0°5 classique.

Dès cette troisième injection (donc après 2 gr. 5 de produit) nous notons un mieux certain. Toutes les parties végétantes des organes génitaux et du dos s'affaissaient, on voyait littéralement fondre et s'aplanir ces végétations. Au fur et à mesure que le tronc se guérissait cependant, les bras se couvraient de bulles ; il semblait qu'il fallait que tout le tégument ait été atteint avant d'évoluer vers la guérison.

Le 9 juin, 1 gramme de Germanin intra-musculaire.

L'albumine reste positive, la température oscille entre 38 °et 39°. Le 14 juin, la malade fait en haut de la fesse droite une volumineuse collection, douloureuse, il est vrai, et tendue, mais ne présentant absolument aucune rougeur. Incision chirurgicale le 16 juin, et écoulement d'une quantité considérable de pus. Après cette intervention, la température descend graduellement jusqu'à 37° le 22 juin.

Le 22 juin, 1 gramme de Germanin intramusculaire, mais le 23 au soir une poussée thermique à 38°6, le lendemain matin à 38°8.

Le 27 juin, nouvel abcès analogue au premier à la cuisse gauche; incision le 29 et écoulement de pus.

Tout le temps de l'évolution de ces abcès, l'état cutané de la malade s'est amélioré visiblement.

Après la dernière piqûre de Germanin, le tronc était totalement cicatrisé, sauf une large escarre sacrée saignant intensément à chaque mouvement. Les bras atteints par le pemphigus au cours du traitement seulement guérissent également très vite; les végétations s'affaissent après chaque injection de Germanin. La bouche reste atteinte le plus longtemps, les organes génitaux sont nettoyés dès après la quatrième piqûre. Il ne reste plus de reliquats de végétations que dans les aines qu'on irradie aux rayons X le 3 juillet.

A ce moment il n'y a plus que des traces d'albumine, la peau est pratiquement guérie ainsi que les muqueuses et la malade quitte le service le 6 juillet.

En résumé, il s'agit donc, dans ce cas, d'une femme de 51 ans atteinte de pemphigus végétant depuis 2 à 3 mois, guérie en cinq semaines totalement à la suite d'injections intramusculaires de 0 gr. 50 de Moranyl et de 4 grammes de Germanin.

6 mois plus tard une rechute restait insensible au traitement et entraînait la mort.

Dans notre 4^e observation, le traitement fit disparaître les végétations et les bulles dont persistaient seuls quelques éléments sur la lèvre inférieure; mais une nouvelle poussée végétante et bulleuse survenait après quelques semaines.

OBSERVATION IV

Mme X..., 47 ans, est adressée au Docteur Perreau par le Docteur Le Rochais le 14 mai 1938 pour des lésions cutanées polymorphes rebelles à toute thérapeutique.

Dans les antécédents on ne note aucun élément pathologique important : un adénome du sein droit, et il y a plusieurs années un érysipèle du pied.

Mais il y a un mois des douleurs lombo-abdominales nettement localisées à droite et associées à quelques éléments papuleux ont fait porter le diagnostic de zona.

Ensuite s'installe sans cause apparente un prurit rebelle à toute thérapeutique : surtout intense dans les régions abdominale et génitale.

Des lésions buccales apparaissent donnant une sensation de cuisson, elles rendent pénible l'ingestion d'aliments. C'est alors que survient dans la région génitale autour des grandes lèvres une éruption papuleuse, en couronne et qui devient suintante.

En quelques semaines cette éruption disparaît presque complètement, laissant à sa place une pigmentation très importante. Mais après 10-15 jours de sédation, les régions périphériques qui n'étaient pas cicatrisées entièrement reprennent leur activité ; elles s'étendent et deviennent bilatérales.

(Signalons que le début de cette dermatose a coïncidé avec l'arrêt des règles).

Divers examens ont été faits : la réaction de Bordet-Wassermann est négative. Un examen histologique (Docteur Papin) a montré l'absence de signes de mycose à l'examen direct et après culture.

Examen le 14-5-38 : l'état général est relativement satisfaisant ; il n'y a pas d'amaigrissement, mais la température se maintient constamment entre 37°5 et 38°.

La malade présente trois ordres de lésions : buccales, fessières et vulvaires.

Sur les bords de la langue on voit de petites ulcérations à fond jaunâtre, ulcérations superficielles sans infiltration ni saignement. Sur la muqueuse jugale rouge quelques éléments cicatriciels donnent un aspect pseudo leucoplasique, il existe aussi de petites ulcérations superficielles qui semblent dues à la rupture de bulles, mais il n'y a pas de bulles vraies. Ces lésions donnent à la malade une sensation de cuisson, exagérée par toute ingestion d'aliments.

A la partie supérieure du pli interfessier existe une petite lésion circonscrite, d'allure syphiloïde, légèrement papuleuse sans vésicules ; le centre en semble fait de téguments très fragiles que la pression permet de décoller (signe de Nikolsky).

Mais surtout les grandes lèvres sont le siège d'un œdème particulièrement marqué à droite ; on y voit des lésions surélevées, suintantes, mais non suppurées qui constituent des masses végétantes saillantes d'au moins 2 centimètres sur le tégument environnant ; aucune bulle n'y est visible mais à la périphérie de petites lésions érosives à bord festonnés semblent dues à des bulles rompues.

Autour de ces masses végétantes une large place pigmentée et des taches constituent le reliquat cicatriciel des poussées antérieures.

Ces lésions avaient donc l'aspect typique du pemphigus végétant.

Nous avons fait pratiquer un examen héma'ologique : il a montré l'absence d'anémie mais une très forte proportion d'éosinophiles 10 %, elle atteint d'ailleurs 20 % à un examen ultérieur. Cette éosinophilie sanguine confirmait le diagnostic de pemphigus végétant.

Nous appliquons donc la thérapeutique qu'on a cou-

lume d'essayer dans de tels cas. Localement : violet de gentiane, puis mercurochrome, autohémothérapie.

Arsenic : Injections intraveineuses de cacodylate de soude.

Le 21-5-38 : aucune amélioration : les lésions buccales augmentent et de petites bulles apparaissent à la lèvre inférieure. L'impression de cuisson douloureuse s'exagère au niveau des lésions génitales.

Le 7-6-38. — Réapparition des règles que la malade n'avait pas eues depuis 6 mois.

Mais la poussée bulleuse s'étend et atteint maintenant le cuir chevelu. En quelques semaines tout le cuir chevelu est envahi par de larges bulles qui se rompent et laissent à leur place des ulcérations polycycliques que recouvrent ensuite des croûtes suintantes. Une odeur fade s'en dégage, d'une fétidité très spéciale au pemphigus. L'éruption bulleuse s'exagère encore sur la muqueuse buccale et sur les lèvres.

— 10 injections de cacodylate de soude et autohémothérapie sont restées sans effet.

Nous essayons sans plus de succès l'acétylarsan, puis mettons en œuvre le traitement par les sulfamides à la dose de 4 grammes par jour (8 comprimés de septoplix).

Toutes ces thérapeutiques restent sans effet sur les lésions cutanées; l'état général décline, les lésions buccales rendent presque impossible l'alimentation.

En raison de l'inefficacité de l'autohémothérapie, de l'arsenic et des sulfamides, la malade est adressée au Docteur Bureau, de Nantes, qui avait obtenu récemment avec le moranyl un résultat remarquable dans un cas identique.

Le docteur Bureau affirme le diagnostic de pemphigus végétant de Neumann et le précise par un examen histologique qui montre le signe caractéristique, la présence

de cellules éosinophiles en abondance dans le derme papillaire.

La médication par le moranyl est immédiatement entreprise (août 1938). Elle est bien supportée ; le seul incident a été une albuminurie, d'ailleurs peu importante.

Les résultats sur les lésions cutanées sont remarquables. En quelques jours l'amélioration se manifeste. L'éosinophilie sanguine qui était à 20 % tombe à 2 %. Les végétations s'affaissent, les lésions bulleuses se dessèchent. Mais en raison de leur importance initiale et de l'albuminurie qui ne permet pas un traitement massif, le traitement doit être poursuivi pendant plusieurs semaines.

En décembre 1938 on peut parler de guérison clinique :

Les lésions végétantes ont complètement disparu laissant dans les régions inguino crurales et interfessière de larges plages pigmentées. Les lésions du cuir chevelu sont cicatrisées et les cheveux repoussent. La bouche est normale, sans traces de lésions. Seule persiste à la lèvre inférieure une lésion croûteuse. L'état général est bon, la malade a repris du poids et n'a plus de température.

Sachant la fréquence des récurrences on n'ose affirmer qu'il s'agit d'un succès définitif.

Quelques mois plus tard (avril 39), une nouvelle poussée survient en effet.

La thérapeutique par le moranyl est entreprise de nouveau, mais ne permet pas d'obtenir un résultat aussi remarquable qu'au cours de la première poussée, ni même une amélioration appréciable. La maladie poursuit son évolution.

Cette observation encore incomplète, n'a été transcrite qu'en raison de l'action remarquable du Mo-

ranyl sur une poussée grave rebelle à toute autre thérapeutique. L'apparition d'une nouvelle poussée quelques mois plus tard montre qu'il ne faut interpréter les résultats qu'avec la plus extrême prudence.

Si les nouvelles méthodes thérapeutiques obligent à ne plus considérer le pemphigus végétant comme constamment fatal, les cas de guérison durable restent cependant exceptionnels.

CONCLUSIONS

Le pemphigus végétant était considéré comme toujours fatal, au point que la guérison faisait mettre en doute l'exactitude du diagnostic.

Des thérapeutiques nouvelles ont permis d'améliorer ce pronostic.

Parmi ces médicaments chimiques, l'un des plus intéressants semble un carbamide benzo sulfoné, utilisé déjà avec des résultats remarquables contre les trypanosomiasés.

On l'emploie par voie intraveineuse, à doses croissantes de 0 gr. 30 à 1 gramme; la dose totale pour la série étant de 4 à 5 grammes.

Des incidents ont été souvent observés au cours du traitement : troubles rénaux, albuminurie; troubles généraux, fièvre, érythèmes toxiques.

Dans un certain nombre de cas de pemphigus végétant, la disparition rapide des lésions s'est maintenue depuis plusieurs années et permet de parler de guérison définitive. Parfois, après un arrêt temporaire de l'évolution aiguë, des récidives surviennent, contre lesquelles la thérapeutique reste inefficace. Cette fréquence des récidives oblige à une ex-

trême prudence dans l'appréciation définitive des résultats.

Qu'il permette d'obtenir la guérison ou seulement un arrêt de l'évolution du pemphigus, ce produit constitue l'une des rares thérapeutiques parfois efficaces contre cette redoutable dermatose.

Vu : *Le Doyen*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président*
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AMICIS (A. de). — Sull'uso della germanin (Bayer 205) nella trattamento del pemfigo vegetant. (*Riforma med.*, 52 : 627-29, 2 mai 1936).
- ANCELY, R. ALONSO. — Contribution à l'étude du traitement du Pemphigus végétant par la Germanine. (*Acta Ferm. Syphil.*, mai 1936, n° 8, p. 771-777).
- ARTOM MARIO. — Sur un cas de pemphigus végétant apparu au cours d'une septicémie à streptocoques. (*Giron. ital. di dermatol. e sifil.*, F. 5, p. 1382, oct. 1928).
- BAILEY K. C. — Pemphigus vegetant case, with investigations effects of treatment. (*Brit. H. Dermat.*, 48 : 370-377, juil. 1936).
- BARRIO DE MEDINA. — Pemfigo subagudo hemorragico tratado par Germanina y seguido de muerte. (*La medicina ibera*, 7-XII, 35, p. 279-731).
- BEHR. — Germanine dans le Pemphigus. (*Die Med. welt*, n° 41, 14 janvier 1933, p. 1466).
- BELTRAN Y MARTINEZ DIAZ. — La Germanine en el tratamiento del pemfigo y dermatitis de Duhring. (*Actas Dermo-sifiliograficas*, n° 1, 1935, in *Ecos Espan. de Dermat. y sifiliogr.*, n° 128, mai 1936, p. 552).

- BERGGREEN. -- Pemphigus et Germanine. (*Munch. Med. Woch.*, n° 46, 11 nov. 1932, p. 1842).
- BERMANN S. A. et A. I. MEYZEL. — Le traitement du Pemphigus par un carbamide benzo-sulfone. (*Revue franç. de Dermat. et vénérol.*, avril 1935, p. 223).
- BEZECHNY R. — Pemphigus vegetans bei einem Kinde. (*Med. Klin.* 32, 632-633, 8 mai 1936).
- BOHNSTEDT M. — Traitement du pemphigus par la Germanine. (*Munch. Med. Woch.* n° 14, 17 juillet 1933, p. 522).
- BUREAU Y. — Pemphigus végétant traité par le Moranyl. Guérison se maintenant depuis un an. (*Soc. dermat. et Syph.*, See du 12 mars 1936, 3 : 661-666).
- Pemphigus végétant traité par le Moranyl. Guérison se maintenant depuis un an. (*Gaz. Med. de Nantes*, mars 1936).
- Pemphigus végétant traité par le Moranyl. Guérison se maintenant depuis trois ans). (See du 12 mai 1938 in *Bull. Soc. Franç. de dermat. et syph.*, n° 5, p. 863, mai 1938).
- BUSCHKE. - Pemphigus vegetans. (*Berl. Dermat. Ges.*, 14-VI-1932. — *Dermat. Zschr.*, 1932, Bd 64, S. 416, v. B.).
- CIVATTE-DUPERRAT. -- Pemphigus végétant. (See du 13 Janv. 1938, in *Bul. de la Soc. Franç. de dermat. et Syphil.*, n° 1, p. 8-13, Janvier 1938).
- CIVATTE-TZANCK. — Un ancien cas de pemphigus végétant. (Sc. du 12-5-38, in *Bull. Soc. Franç. de dermat. et Syphil.*, n° 5, p. 803, mai 1938).
- DAWBARN R. Y. et E. S. L. STRANGE. — Fatal skin-die-

- sase with features suggesting pemphigus vegetans. (*Brit. J. dermat.*, 49, 109-114, mars 1937).
- DENGEL J. — Traitement du Pemphigus, par la Germanine (*Munch. Med. Woch.*, n° 10, 7-3-35, p. 371).
- DOULING. — Traitement du Pemphigus par la Germanine. (*Proc. Roy Soc. Med.*, 1934, Bd 28, S. 109).
- DUWE. — Cas de pemphigus végétant. (*Soc. Belge de Dermatol. et de Syphil.*, Sce du 10 nov. 1935, in *Bruxelles méd.*, nov. 1935).
- FABIAN A. — Therapy of chronic pemphigus and pemphigus vegetans with germanin. (*Cesk. de mat.*, 14 : 137-141, 1933).
- FERRARI. — Pemfigo vegetans e spirocíd. (*Boll. a. Sez. reg. d. soc. ital. di Derm.*, 1931, H. 2, S. 80).
- FONTANA A. — Rapporti tra ghiandole sessuali e pemfigo vegetante di Neumann. (*Sez. piemontese della soc. ital. di dermatol. et sifil.*, Seduta del 17 déc. 1929, anno VIII).
- GEIGER. — Pemphigus vegetans. (*Wien. Derm. Ges.*, 24, X, 1929, *Zbl. f. Hautkrkht*, 1930, Bd 33 S. 312, v. B.).
- GOUGEROT H. — P. BLUM et CIVATTE. — Guérison du pemphigus végétant par le 914 et l'autohémothérapie. (*Arch. dermatol. syphil. de l'Hôp. St-Louis*, juin 1931).
- GLIPPAIN P. — Zur germaningehandlung des Pemphigus vegetans (*Munchen med. Wchnschr.*, 79 : 2118, 30 déc. 1932).
- HERZENBERG H. — KILEISSON. — L. MASCHKILEISSON. — Uber thrombangitis obliterans Zugleich ein Beitrag

- zur Pathogenese des Jodaderma Bullosum vegetans. (*Beitr. z. path. anat. u. z. allg. Path.*, 94 : 353-360, 1934).
- JOULIA P. — Dermatoses végétantes. *Dermatologie de l'Encyclopédie médico-chirurg.* (fasc. 12086, p. 4).
- KNIERER W. — La Germanie dans le Pemphigus. (*Munch. Med. Woch.*, n° 18, 4 mai 1934, p. 674).
- KOTTMEIER H. L. — Ein Fall Pemphigus vegetans Art pyodermite vegetante Hallopeau. (*Acta dermat. venerol.*, 16 : 439-450, déc. 1935).
- KUTKA V. — La Germanine dans le Pemphigus. (*Bratislav. lek Listy*, 15, 774-783, 1935, in *Zbl.f. H.U. Geskr.*, 1935, Bd 51, H 9/10, p. 644).
- LEFEVRE P. — Dermatoses bulleuses. *Dermat. de l'Encycl. Méd. chirurg.* (Fasc. 12078, p. 11).
- LINDENBERG A.-M. OTTONI DE REZENDE. — Un caso de penfigo (vegetans) das mucosas (*Rev. otolaring. de Sao-Paulo*, 2 : 1-10, janv.-fév. 1934).
- LOMBARDI. — Etiologie du pemphigus végétant. (*La riforma med.*, n° 48, nov. 28, 1936).
- LONGIN L. A. — Dermatitis vegetans (pemphigus végétant aigu benin). (*Ann. de dermat. et syph.*, 7 : 678-684, juil. 1936).
- MATRAS A. — Zur Therapie des Pemphigus. (*Acta dermato-vener.*, 1929, Bd 10, S 469-490).
- MURAO S. — Pemphigus vegetans, case. (*Mitt. a d. Med. akad. zu Kioto*, 14 : 670, 1935).
- NICOLAS J. — J. ROUSSET. — P. LAVABRE. — *Pemphigus* végétant de Neumann chez un malade atteint de cya-

nose congénitale. (*Réun. dermat. de Lyon*, sc. du 19-11-36 in *Bull. de la Soc. Franç. de dermat. et de syph.*, n° 2, févr. 1937).

— Amélioration importante d'un pemphigus de Neumann. (*Réun. dermat. Lyon*, sce du 18-3-37, in *Bull. Soc. dermat. syph.*, n° 6, juin 1937).

— Guérison d'un cas de pemphigus de Neumann. (*Réun. dermatol. de Lyon*, sce du 17 déc. 1937 in *Bul. de la Soc. Franç. de dermat. et syph.*, mars 1938, p. 212).

OPPENHEIM M. — Ueber die Verwendung des spirocids Veim Pemphigus chronicus und vegetans. (*Derm. Wschr.*, 1930, Bd 91, n° 51, S 1855-1859).

PASINI A. — La Germanine Bayer 205 dans le traitement du pemphigus. *Bulletin della Sez. Regionali*, n° 2 (Suppl. du *Giorn. Ital. dermat. et sifil.*, août 1934, p. 105.

PAUTRIER L. et Mlle A. ULLMO. — Guérison d'un cas de pemphigus végétant par le Moranyl. (*Réun. dermat. Strasbourg*, sce du 10-7-38 in *Bull. Soc. Franç. de dermat. et syphil.*, n° 7, p. 1307, juil. 1938).

RADAELI G. — Contributo allo studio del pemfigo vegetante la questiona della cosiddetta piodermite vegetante di Hallopeau. (*Giar. ital. di dermat. e sif.*, 74: 911-951, aug. 1933).

— Contributo allo studio del pemfigo vegetante dati clinici, anatomo patologici, batterialagici e sperimentali su 3 casi. (*Bior. ital. di dermat. e sif.*, 74 : 583, juin 1933).

RODRIGUEZ ALONZO A. et V. — Contribucion al estudio del tratamiento del penfigo vegetante con la germanina. (*Actas dermo-sif.*, 28 : 771-777, mai 1396).

- RÖDERER I. M. — Pemphigus subaigu grave à bulles extensives. (*Réunion dermat. de Strasbourg, Bulletin soc. de Dermat. syph.*, 10 mars 1935, p. 533).
- SAGHER. — Le pemphigus traité par la Germanine. (*Zbl. F. Haut. u. Geschlkr.*, V. 48 C, 10-20 août 1934, p. 604).
- SEZARY A. et H. GALLOT. — Le traitement du pemphigus végétant. (*Bull. soc. Franç. de dermat. et syph.*, 40 : 393-396, mars 1936).
- SULZBERGER B. — Pemphigus (guérison ?). (*Bron. Derm. Soc.*, S. du 28-2-35 in *Arch. of. Derm. et syph.*, vol. 32, n° 3, sept. 1935, p. 517).
- SUNDER, O. CLAUMANN. — Bei Pemphigus Germanin ? (*Munch. Med. Wschr.* 1932, n° 28, S. 1111).
- TREJER J. — Case of chronic pemphigus vegetans. (*Bratisl. lek. listy*, 1200-1204, déc. 1935).
- URBACH. — Traitement du pemphigus par la Germanine. (*Zbl. Haut. und Geschlkr.*, v. 47, C. 11-12, 5 avril 1934, p. 548).
- URBACH et WOLFROM. — Etudes expérimentales et histologiques sur le virus des pemphigus. (*Acta Dermat. Venerologia*, avril 1934, p. 120).
- VAMOS L. — Pemphigus vegetans. (*Ungar. Derm. Ges.*, 11-10-1929, *Zbl. f. Hautkrkht.*, 1930, Bd 32, S 791 V. B.).
- WEIEL F. — Traitement du Pemphigus par la Germanine. (*Munch. Med. Woch.*, n° 48, 27 nov. 1931, p. 2047).
- WESBERG. — Deux cas de pemphigus traités par la Germanine. (*Soc. de Derm. de Stockholm, Zbl. F. Haut. und Geschlke.*, v. 48, C. 8. 20 Juillet 1934, p. 442).

YAMAMOTO S. — Pemphigus vegetans. (*Jap. J. dermat. et urol. Abstr.*, sect. 35 : 5-7 janv. 1934).

ZUMBUSCH L. V. — Question 117 : concernant le diagnostic différentiel et le traitement du pemphigus et de la dermatite herpétiforme de Duhring. (*M. M. W.* 1936, n° 26, p. 1064).

